

Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration oder Mastozytose als Risikofaktor der Hymenopterengiftallergie Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) (AWMF-Leitlinie 061/018)¹⁾

Elevated basal serum tryptase concentration or mastocytosis as a risk factor in Hymenoptera venom allergy (AWMF-Guideline 061/018)

Bernhard Przybilla^{1,*}, Ulrich Müller², Reinhart Jarisch³ und Franziska Ruëff^{1,a}

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

² Medizinische Klinik, Spital Bern Ziegler, Bern, Schweiz

³ FAZ – Floridsdorfer Allergiezentrum, Wien, Österreich

Zusammenfassung

Hymenopterengift-allergische Patienten mit Mastzellerkrankung, das heißt Mastozytose und/oder erhöhtem basalen Serumtryptasespiegel, haben ein hohes Risiko schwerer, lebensbedrohender Stichreaktionen. Bei ihnen ist eine spezifische Immuntherapie mit Bienen- oder Wespengift besonders dringlich. Die Wirksamkeit der Hyposensibilisierung ist bei diesen Patienten grundsätzlich nicht eingeschränkt. Allerdings benötigen sie häufiger eine höhere Erhaltungsdosis als die Standarddosis von 100 µg, so dass eine Therapiekontrolle durch Stichprovokation besonders wichtig ist. Bei Bienengifthyposensibilisierung, die weniger wirksam ist als Wespengifthyposensibilisierung, wird von vornherein eine Erhaltungsdosis von 200 µg gegeben. Weiter ist bei Mastzellerkrankungen eine lebenslange Fortführung der spezifischen Immuntherapie indiziert. Um das Vorliegen einer Mastzellerkrankung zu erkennen, sind vor allem eine sorgfältige Inspektion der Haut hinsichtlich einer kutanen Mastozytose sowie die Messung der basalen Serumtryptasekonzentration erforderlich. Besteht eine Mastzeller-

krankung, so sind weitere Untersuchungen nötig, um gegebenenfalls eine systemische Mastozytose zu erfassen.

Schlüsselwörter: Hymenopterengiftallergie; Mastozytose; Serumtryptase.

Abstract

Hymenoptera venom-allergic patients with mast cell disease, i.e., mastocytosis and/or elevated basal serum tryptase concentration, are at high risk of severe, life-threatening sting reactions. Specific immunotherapy with honey bee or vespid venom is urgently indicated for these patients. Basically, efficacy of immunotherapy is not reduced in these patients. However, it is frequent that a higher maintenance dose than the standard dose of 100 µg is needed. For this reason, a sting challenge test to assess treatment efficacy is particularly important. Immunotherapy with honey bee venom, which is less effective than treatment with vespid venom, is performed with an increased maintenance dose of 200 µg from the start. Also, in patients with mast cell disease life-long continuation of specific immunotherapy is indicated. To identify mast cell disease, careful inspection of the skin for cutaneous mastocytosis as well as measurement of basal serum tryptase concentration is necessary. If mast cell disease is identified, further assessment has to be carried out so as not to overlook systemic mastocytosis.

Keywords: Hymenoptera venom allergy; mastocytosis; serum tryptase.

Einleitung

In jüngster Zeit konnte gezeigt werden, dass erwachsene Patienten mit besonders schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Insektenstiche gehäuft eine Erhöhung der basalen Serumtryptase-(ST-)Konzentration aufweisen [1–3]. Für Kinder liegen hierzu bisher keine Daten vor.

¹⁾ Nachdruck aus Allergo J 2004;13:440–2.

^a Mit Beiträgen von: W. Aberer, Graz/Österreich; A. Bauer, Jena; K. Brockow, München; B. Eberlein-König, München; J. Forster, Freiburg; Th. Fuchs, Göttingen; M. Körner, Hannover; H. Kofler, Hall/Österreich; M. Ollert, München; J. Ring, München; J. Saloga, Mainz; P. Schmid-Grendelmeier, Zürich/Schweiz; W. Stolz, München; D. Vieluf, Borkum; B. Wüthrich, Zollikerberg/Schweiz.

*Korrespondenz: Prof. Dr. Bernhard Przybilla, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, Frauenlobstraße 9–11, 80337 München, Deutschland

E-mail: Christa.Wandschneider@med.uni-muenchen.de

Erhöhte Serumtryptasekonzentration

Tryptase ist eine weitgehend Mastzell-spezifische Serin-endoprotease. Mastzellen sind wichtige Effektorzellen der Anaphylaxie. Es ist zu vermuten, dass der Zusammenhang zwischen erhöhter ST-Konzentration und schwerer Anaphylaxie auf eine Mastzellvermehrung oder -funktionsstörung zurückzuführen ist. Tryptase liegt in verschiedenen Isoformen vor: α -Tryptase wird kontinuierlich sezerniert. Es wird angenommen, dass der basale Serumspiegel der α -Tryptase die Gesamtzahl der Mastzellen im Körper beziehungsweise deren basalen Funktionszustand reflektiert. β -Tryptasen werden bei Mastzellaktivierung freigesetzt, beispielsweise bei anaphylaktischer Reaktion. Ein seit einigen Jahren verfügbarer Assay (Unicap Tryptase, Pharmacia Diagnostics) misst α - und β -Tryptase. Als 95. Perzentile der ST-Konzentration werden vom Hersteller 11,4 $\mu\text{g/L}$ (früher 13,5 $\mu\text{g/L}$) angegeben; darüber liegende Werte können in der Praxis als erhöht angesehen werden. Dauerhaft erhöhte ST-Spiegel wurden vor allem bei Patienten mit Mastozytose gefunden [4]. Ein Anstieg des ST-Spiegels infolge Anaphylaxie hält demgegenüber weniger als 24 Stunden an. Obligat sind erhöhte ST-Spiegel weder bei Mastozytose noch bei Anaphylaxie.

Mastzellerkrankung und Hymenopterengiftallergie

Bei der Mehrzahl der Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration besteht eine Mastozytose, deren Hautmanifestation allerdings oft so diskret ist, dass sie auch vom Geschulten nicht ohne Weiteres erkannt wird („okkulte“ kutane Mastozytose [5]). Weiter kann bei Mastozytose eine Hautbeteiligung auch völlig fehlen. In einzelnen Fallberichten wurde bereits früher über besonders schwere Insektenstichanaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose berichtet [6, 7]. Während eine erhöhte basale ST-Konzentration signifikant mit sehr schwerer Insektenstichanaphylaxie verknüpft ist [2, 3], wurde ein solcher Zusammenhang für Mastozytose mit nicht erhöhter ST-Konzentration bislang nur an kleinen Fallserien gezeigt. Bei zehn Patienten mit Urticaria pigmentosa und Insektengiftallergie [8] wurden anaphylaktische Schockreaktionen beschrieben, dies auch bei vier mit nicht erhöhter ST-Konzentration. Besonders eindrücklich ist der Bericht über zwei Patientinnen mit *Urticaria pigmentosa* und Wespengiftallergie, die beide mehrere Jahre nach Abbruch einer Wespengift-Immuntherapie nach einem erneuten Wespenstich an einer anaphylaktischen Reaktion verstarben [9].

Beim derzeitigen Kenntnisstand müssen eine Erhöhung der basalen ST-Konzentration und/oder eine Mastozytose (zusammenfassend hier als „Mastzellerkrankung“ bezeichnet) bei Patienten mit Insektengiftallergie als Risikofaktoren für lebensbedrohliche Stichreaktionen angesehen werden. Auch bei unauffälli-

ger basaler ST-Konzentration ist daher die Haut sorgfältig zu inspizieren, um eine kutane Mastozytose zu erkennen.

Der Nachweis der Insektengiftsensibilisierung mittels Hauttest oder Bestimmung spezifischer Serum-IgE-Antikörper kann bei Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration wie bei solchen mit niedrigeren ST-Werten geführt werden [2, 7], bei erhöhter basaler ST-Konzentration war jedoch öfter kein Insektengift-spezifisches IgE im Serum nachweisbar [2]. Die Befürchtung, dass Patienten mit erhöhter basaler ST-Konzentration häufiger als andere mit systemischen Nebenwirkungen auf die Insektengift-Hyposensibilisierung reagieren könnten, hat sich nicht bestätigt [2, 7, 8]. Allerdings löste in Einzelfällen die Hyposensibilisierung bei Patienten mit Mastozytose wiederholte und so schwere anaphylaktische Reaktionen aus, dass die Behandlung – trotz der gebräuchlichen Bemühungen, Verträglichkeit zu erzielen – abgebrochen werden musste [9, 10].

Bei Stichprovokationstests zur Überprüfung der Wirksamkeit der Insektengift-Hyposensibilisierung zeigte sich, dass ein Therapieversagen – wiederum Auftreten einer systemischen anaphylaktischen Stichreaktion – bei Patienten mit erhöhten basalen ST-Konzentrationen häufiger ist als bei solchen mit unauffälligen ST-Konzentrationen [2, 7]. In einer dieser Studien wurde dieser Unterschied nur bei Wespengift-allergischen, nicht jedoch bei Bienengift-allergischen Patienten gefunden [2]. Andererseits hatten jedoch sieben von 18 Bienengift-allergischen Patienten, die durch eine Hyposensibilisierung mit einer Erhaltungsdosis von 100 μg nicht geschützt waren, eine basale ST-Konzentration $>9,8$ $\mu\text{g/L}$ [10], sodass bis zum Vorliegen weiterer Daten eine höhere basale ST-Konzentration unabhängig vom auslösenden Insekt als Risiko für ein Therapieversagen angesehen werden sollte. Bei nahezu allen Insektengift-allergischen Patienten, die durch eine Hyposensibilisierungsdosis von 100 μg nicht geschützt sind, kann durch eine Steigerung der Erhaltungsdosis (150 μg , 200 μg oder noch höhere Dosen) ein vollständiger Therapieerfolg erreicht werden [10].

Praktisches Vorgehen

Bei der Betreuung des Patienten mit Insektengiftallergie sollten die beschriebenen Erkenntnisse über die Bedeutung von Mastzellerkrankungen in folgender Weise berücksichtigt werden.

Diagnostik

Es wird empfohlen, bei Patienten mit systemischer Soforttypreaktion – insbesondere mit respiratorischer oder kardiovaskulärer Symptomatik – auf Insektenstich die basale ST-Konzentration zu bestimmen. Da kein eindeutiger oberer Grenzwert für die ST-Konzentration existiert, sollte man bei Werten ab 8 bis 10 $\mu\text{g/L}$ auf-

merksam werden. ST-Konzentrationen über der 95. Perzentile können als erhöht gelten. Zusätzlich ist eine sorgfältige Hautinspektion anzuraten, um eine kutane Mastozytose zu erkennen – dabei kann die basale ST-Konzentration auch unauffällig sein. Bei Verdacht auf Mastozytose – insbesondere bei klinischen Hinweisen – sind Untersuchungen zur weiteren diagnostischen Einordnung erforderlich, wobei insbesondere geklärt werden muss, ob eine systemische Mastozytose vorliegt [11]. Eine einmalig mäßig erhöhte basale ST-Konzentration allein ohne weitere Hinweise auf eine Mastozytose ist zunächst nicht als Zeichen einer Mastzellerkrankung anzusehen; ist die basale ST-Konzentration aber bei Untersuchungen im Abstand von mehreren Wochen weiter erhöht und sind andere Ursachen hierfür nicht erkennbar, so ist von einer Mastzellerkrankung auszugehen und weitere Diagnostik ist anzuraten. Kann dann eine Mastozytose nicht nachgewiesen werden, so liegt eine nicht näher einzuordnende Mastzellerkrankung vor.

Der Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Insektengift erfolgt bei Patienten mit oder ohne Mastzellerkrankung mit identischen Testverfahren [12].

Hyposensibilisierung

Nach heutigem Kenntnisstand ist jede Form einer Mastzellerkrankung bei Patienten mit Insektengiftallergie als Risikofaktor für sehr schwere, lebensbedrohliche Stichreaktionen anzusehen. Bei solchen Patienten ist daher die Hymenopterengift-Hyposensibilisierung besonders wichtig, mögliche Kontraindikationen sind sorgfältig gegenüber dem Risiko einer schweren Stichreaktion abzuwägen [12].

Die übliche Erhaltungsdosis bei Insektengift-Hyposensibilisierung ist 100 µg. Patienten mit Mastzellerkrankung und Bienengiftallergie sollten von vornherein mit einer erhöhten Erhaltungsdosis von 200 µg behandelt werden, da bei Bienengiftallergie ein Therapieversagen unter einer Dosis von 100 µg wesentlich häufiger ist als bei Wespengiftallergie [13]. Bei Wespengiftallergie und Mastzellerkrankung sollte eine erhöhte Erhaltungsdosis von vornherein dann in Betracht gezogen werden, wenn beim Patienten weitere bedeutsame Risikofaktoren bestehen [14].

Für die Hymenopterengift-Hyposensibilisierung gibt es zahlreiche Therapieprotokolle [14]. Inwieweit sie im Einzelnen zur Behandlung von Patienten mit Mastzellerkrankung geeignet sind, wurde bisher nicht gezielt untersucht. Zwar sind bei Hyposensibilisierung nach üblichen Protokollen Patienten mit oder ohne Mastzellerkrankungen nicht signifikant unterschiedlich häufig von systemischen Nebenwirkungen betroffen [2, 7], in Einzelfällen waren anaphylaktische Therapienebenwirkungen bei Patienten mit Mastzellerkrankung allerdings sehr schwer [9, 10]. Bei der Hyposensibilisierung ist dies zu beachten, stationäre Aufnahme zur Durchführung der Dosissteigerung erlaubt bestmögliche Notfallmedizinische

Betreuung. Ein Abbruch der Hymenopterengift-Hyposensibilisierung bei Patienten mit Mastzellerkrankung ist nur bei schwerwiegenden Gründen in Betracht zu ziehen (zum Vorgehen bei wiederholten systemischen Nebenwirkungen siehe [12]).

Da bei Patienten mit Mastzellerkrankung im Vergleich zu anderen ein Therapieversagen häufiger und das Risiko des Auftretens einer schweren Stichreaktion größer sind, kommt der Überprüfung des Therapieerfolges durch einen Stichprovokationstest besondere Bedeutung zu. Bei nachgewiesenem Therapieversagen lässt sich durch Erhöhung der Hymenopterengifterhaltungsdosis fast immer eine vollständige Schutzwirkung erzielen, die durch einen neuerlichen Stichprovokationstest zu belegen ist. Sind Stichprovokationstests aus organisatorischen Gründen nicht möglich, ist zu erwägen, bei Patienten mit Mastzellerkrankung und weiteren Risikofaktoren die Erhaltungsdosis von vornherein höher als oben angeführt zu wählen.

Beim derzeitigen Kenntnisstand sollte bei Patienten mit Mastzellerkrankung die Insektengift-Hyposensibilisierung nicht nur für einige Jahre, sondern dauerhaft – gegebenenfalls lebenslang – vorgenommen werden.

Betroffene Patienten sollten umfassend über die Bedeutung der Mastzellerkrankung für den Schweregrad anaphylaktischer Reaktionen sowie über die notwendigen Modifikationen der Insektengift-Hyposensibilisierung aufgeklärt werden. Dies wird in den Krankenunterlagen dokumentiert.

Anmerkung

Zusammenfassung und Abstract wurden vom Erstautor ergänzt.

Literatur

1. Biedermann T, Ruëff F, Sander CA, Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999;146:1110–2.
2. Haeblerli G, Brönnimann M, Hunziker T, Müller U. Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–20.
3. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutionally raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–2.
4. Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 1995;96:2702–10.
5. Ludolph-Hauser D, Schöpf P, Ruëff F, Przybilla B. Okkulte kutane Mastozytose. *Hautarzt* 2001;52:390–3.
6. Bucher C, Simic P, Furrer J, Wüthrich B. Mastozytose: eine

- wichtige Differentialdiagnose bei anaphylaktischer Reaktion auf Hymenopterenstiche. Ein Fallbericht und eine Übersicht über Klinik, Diagnostik und aktuelle Therapie der Mastozytose. *Schweiz Rundschau Medizin (PRAXIS)* 2000;89:411–8.
7. Ruëff F, Ludolph-Hauser D, Przybilla B. Erhöhte basale Serumtryptase als Risikofaktor der Insektengiftallergie. *Allergo J* 2003;12:S32–8.
 8. Fricker M, Helbling A, Schwartz L, Müller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11–5.
 9. Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AEJ. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–4.
 10. Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027–32.
 11. Golkar J, Jeffrey DB. Mastocytosis. *Lancet* 1997;349:1379–85.
 12. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2004;13:186–90.
 13. Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:529–35.
 14. Ruëff F, Przybilla B, Fuchs T, Gall H, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2000;9:458–72.